

Aus dem Institut für Anästhesiologie
der Universität Mainz

(Direktor: Prof. Dr. R. Frey)

**Untersuchungen über das Verhalten der Lungen-
funktion und der Muskeler schlaffung nach Gabe
des Muskelrelaxans Pancuroniumbromid**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Hans Harald Werner Herber
aus Hörstein

Cochem 1972

Aus dem Institut für Anästhesiologie der Universität Mainz

(Direktor: Prof. Dr. R. Frey)

Untersuchungen über das Verhalten der Lungenfunktion und
der Muskeler schlaffung nach Gabe des Muskelrelaxans
Pancuroniumbromid

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Hans Harald Werner Herber
aus Hörstein

Cochem 1972

Dekan: Professor Dr. K. H. Bässler
Referent: Professor Dr. M. Halmágyi
Korreferent: Professor Dr. R. Frey



Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung und Fragestellung	1
A. Gruppe der curariformen Relaxantien und der Succinylcholinpräparate	2
B. Pancuroniumbromid	7
1. Geschichte, Pharmakologie und Chemie des Pancuroniumbromid	7
2. Tierversuche mit Pancuroniumbromid	9
3. Bisherige experimentelle und klinische Untersuchungen mit Pancuroniumbromid und deren Ergebnisse	10
Fragestellung	12
II. Eigene Untersuchungen	13
A. Versuchsplanung	13
B. Versuchsanordnung	15
1. Versuchspersonen	15
2. Zusammensetzung und Dosierung des verwendeten Pancuroniumbromid	16
3. Meßgrößen der Lungenfunktion	16
a) Atemstromgeschwindigkeit bei In- und Expiration	16
b) Atemvolumen	17
c) Vitalkapazität	17
d) Alveoläre Ventilation	18
4. Meßmethoden zur Ermittlung der Ventilationsgrößen	18
5. Methode zur Beatmung der Versuchspersonen	19
6. Meßgrößen und Meßmethoden zur Ermittlung der Blutgase	19

7. Methode zur Überprüfung der relaxierenden Wirkung des Pancuroniumbromid auf die Muskulatur	20
a) Messung der groben Kraft des Faustschlusses	20
b) Meßmethode zur Ermittlung der relaxierenden Wirkung auf die Muskulatur der Augenlider	21
c) Meßmethode zur Ermittlung der relaxierenden Wirkung auf die Nackenmuskulatur	21
d) Meßmethode zur Ermittlung der Pancuroniumbromid-Wirkung auf die Muskulatur der Finger	22
8. Meßmethode zur Überprüfung des Kreislaufs nach Injektion des Pancuroniumbromid	22
9. Statistische Methoden	23
C. Versuchsablauf	24
 III. Ergebnisse	 26
A. Veränderungen der Ventilationsgrößen nach Injektion von Pancuroniumbromid	26
1. Die Veränderungen der inspiratorischen Atemstromgeschwindigkeit nach Injektion von Pancuroniumbromid	26
2. Die Veränderungen der expiratorischen Atemstromgeschwindigkeit nach Injektion von Pancuroniumbromid	26
3. Die Veränderungen des Atemvolumens nach Injektion des Pancuroniumbromid	27
4. Die Veränderungen der Vitalkapazität nach Injektion des Pancuroniumbromid	29
5. Die Veränderungen der alveolären Ventilation nach Injektion des Pancuroniumbromid	29
B. Die Veränderungen der Blutgase nach Injektion von Pancuroniumbromid	31
1. Die Veränderungen der O_2 -Spannung im arteriellen Blut nach Injektion des Pancuroniumbromid	31
2. Die Veränderungen der CO_2 -Spannung im arteriellen Blut nach Injektion von Pancuroniumbromid	31

C. Veränderungen der groben Kraft und der Bewegbarkeit verschiedener Muskelgruppen nach Injektion von Pancuroniumbromid	32
1. Die Wirkungen des Pancuroniumbromid auf die Muskulatur der Augenlider	32
2. Die Wirkungen des Pancuroniumbromid auf die Nackenmuskulatur	33
3. Die Wirkungen des Pancuroniumbromid auf die grobe Kraft des Faustschlusses	33
4. Die Wirkung des Pancuroniumbromid auf die Muskulatur der Finger	34
a) Beeinflussung der Finger-Einzelbewegungen	34
b) Beeinflussung der Finger-Koordinationsbewegung	35
D. Veränderungen der Kreislaufgrößen nach Injektion von Pancuroniumbromid	37
E. Die Anflutungszeit und Wirkungsdauer des Pancuroniumbromid	38
1. Länge der Anflutungszeit nach Injektion von Pancuroniumbromid	38
2. Die Wirkungsdauer des Pancuroniumbromid	38
 IV. Diskussion der Ergebnisse	 39
 V. Schlußfolgerungen	 44
 VI. Zusammenfassung	 46
 VII. Literaturverzeichnis	 48
 VIII. Verzeichnis der Abbildungen und Tabelle	 52
 Lebenslauf	 53
 Danksagung	 54



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Meiner Frau Ursula und meinen beiden
Kindern Sascha und Matthias gewidmet

I. Einleitung und Fragestellung

Die klinische Verwendung neuromuskulärer Relaxantien erfolgt heute in großem Umfang, besonders als unterstützende Maßnahme in der Narkosetechnik. Ohne sie gäbe es keine neuzeitliche Elektrokampfbehandlung in der Psychiatrie, die Voraussetzungen für Thorax- und Bauchchirurgie wären wesentlich schlechter, eine schonende Frakturreposition und eine erfolgreiche Tetanusbehandlung wären nicht möglich.

Die erste Einteilung der Muskelrelaxantien stammt von Alexander von Humboldt (1796 - 1859), der auf seiner Südamerikareise Forschungen über das schon seit Anfang des 16. Jahrhunderts bekannte Curare anstellte.

Dieses bei parenteraler Anwendung so schnell tödlich wirkende Gift wurde in Europa erstmals in dem 1516 erschienen Buch von Pietro Martiere d'Anghers "De orbo novo" beschrieben.

Alexander von Humboldt teilte das Curare, das den südamerikanischen Indianern als Pfeilgift diene, ein in das relativ schwach wirksame Tubocurare, von den Indianern in Bambusröhren aufbewahrt, das am stärksten wirkende Kalebassencurare, aufbewahrt in Flaschenkürbissen, und in das Topfcurare, das die schwächste Wirkung besaß.

Diese Einteilung chemisch nicht identifizierter und nach Gewichtseinheiten nicht dosierbarer Stoffe ist selbstverständlich nicht mehr gültig (16, 17, 18).

Eingeteilt werden die Muskelrelaxantien heute vor allem in die Gruppe der curareähnlichen Verbindungen und in die Succinylcholinpräparate, eine Einteilung, die sich auf die verschiedenen Wirkungsmechanismen dieser beiden Relaxansgruppen bezieht.

a) Gruppe der curariformen Muskelrelaxantien

Zur Curaregruppe, auch Pachycuraregruppe oder Gruppe der repolarisierenden Relaxantien genannt, gehören zunächst die pflanzlichen Alkaloide. Hauptvertreter dieser Gruppe stellt das auch von den südamerikanischen Indianern benutzte Rohcurare dar, das nach den Untersuchungen von Gills aus einem Extrakt wechselnder Zusammensetzung von bis zu 80 verschiedenen Pflanzen besteht, bei denen es sich meist um Menispermaceen und Loganiaceen handelt, die in Mittel- und Südamerika gedeihen (16).

Die Wirkungsweise dieser Muskelrelaxantien vom Curaretyp wurde Mitte des vorigen Jahrhunderts durch die klassischen Untersuchungen von Claude Bernard (1857) und Kölliker gefunden. Ihre Forschungen ergaben, daß Acetylcholin durch diese ihm chemisch ähnlichen Verbindungen, die selbst aber nicht die Fähigkeit zur Depolarisation besitzen, von den cholinsensiblen Rezeptoren der motorischen Endplatte verdrängt wird. Hierdurch kommt es zur Bildung eines kompetitiven Blockes. Eine Muskelrelaxation wird nun solange verhindert, bis die kompetitiv hemmende Substanz gemäß dem Massenwirkungsgesetz durch die langsam anwachsende AcetylcholinKonzentration verdrängt worden ist.

Die Wirkung sämtlicher durch einen kompetitiven Block lähmenden Substanzen wird durch die Cholinesterasehemmer vom Typ des Eserins, Prostigmins sowie durch das Acetylcholin selbst antagonistisch beeinflusst. Bei Anwesenheit dieser Pharmaka bleibt die Spaltung des Acetylcholins aus, so daß dessen Konzentration sehr schnell anwachsen und das Muskelrelaxans von seinem Wirkungsort verdrängen kann (16, 18).

Die relaxierende Wirkung des Curare und auch die der im folgenden genannten Muskelrelaxantien tritt hierbei

stets in drei aufeinanderfolgenden Stadien und in einer bestimmten Reihenfolge auf:

Im ersten Stadium ist ohne Beeinträchtigung der Willkürbewegung zunächst lediglich der Tonus herabgesetzt (Bremer'sche Atonie).

Das zweite Stadium ist durch die Unfähigkeit des Muskels gekennzeichnet, auf nervale Impulse zu reagieren: Willkür- und Reflexbewegungen sind bei noch erhaltener direkter elektrischer Erregbarkeit nicht mehr möglich (Lähmung nach Vulpian). Das Endstadium bildet die Bernard'sche Lähmung mit völlig aufgehobener indirekter Erregbarkeit (18).

Die Lähmung der menschlichen Muskulatur tritt dabei in folgender Reihenfolge ein:

Am empfindlichsten reagieren die äußeren Augenmuskeln; zuerst ist die Konvergenz gestört, darauf tritt Ptosis der Lider auf. Durch initiale Muskelzuckungen können am Auge vorübergehend schmerzhaft Sensationen auftreten.

Als zweite Muskelgruppe folgen die mimischen Gesichtsmuskeln, denen sich dann die Hals- und Nackenmuskeln anschließen: der Kopf wird schwer und sinkt dann zurück (Head-Drop). Durch Lähmung der Schlund- und Kehlkopfmuskeln wird das Sprechen und Schlucken erschwert.

Die als dritte sich anschließende Lähmung der Extremitäten- und Bauchmuskulatur hat völlige Bewegungsunfähigkeit zur Folge.

In oft nur geringem zeitlichen Abstand tritt die Lähmung der zur Atmung benötigten Interkostalmuskulatur und schließlich die des Zwerchfells auf.

Der Abstand zwischen Stadium drei und vier ergibt die therapeutische Breite des Relaxans, sofern man nicht von vorneherein auch die Atmung stillegen will. Da die therapeutische Breite bei allen Präparaten sehr klein ist, dürfen Muskelrelaxantien nur angewendet werden, wenn die Möglichkeit zur sofortigen künstlichen Beatmung besteht (18).

Erste therapeutische Versuche mit Curare zur Linderung von Tetanuskrämpfen nach der Schlacht bei Königsgrätz (Busch 1866) und in Königsberg (Laeven 1910) schlugen jedoch genauso fehl wie die erste klinische Anwendung von Curare zur Verbesserung der Muskelschlaffung während der Narkose (Laeven 1912), da nur das Rohcurare und keine gereinigten und standardisierten Präparate zur Verfügung standen (17).

Als erste sorgfältig gereinigte, aus dem Rohcurare hergestellten Präparate wurde 1915 das Curaril Byk und das Curare Merck vorgestellt, welches noch nach Mäuseeinheiten standardisiert war.

1921 klärte Böhm die Summenformel des Curare auf.

1936 gelang King dann die Isolierung und Aufklärung der chemischen Struktur des d-Tubocurarin sowie des Dimethyl-d-Tubocurarin. Beide stellen Reinalkaloide des *Chondrodendron tomentosum* dar. Diese biologisch standardisierten und in Milligramm dosierbaren Relaxantien stellen die einzigen heute noch zur Muskelrelaxation verwendeten nicht-synthetischen Alkaloide dar (16).

In den nun folgenden Jahren wurden diese Verbindungen in steigendem Maße in der Psychiatrie bei der Cardiazol- und Elektroschockbehandlung (Bennett 1940) und schließlich auch in der Anästhesie zur intraoperativen Muskeler-schlaffung benutzt (Griffith und Johnson 1942).

Einen großen Fortschritt zur Synthese muskelrelaxierender Pharmaka hin brachte die Arbeit von Paton und Zaimis (1948). Diese fanden, daß Substanzen dann maximal relaxierend wirken, wenn zwei quarternäre Ammoniumgruppen als biologisch wirksame Gruppen durch Molekülbrücken von etwa 10 Kohlenstoffatomen in einem Abstand von etwa 14 Angström entfernt sind (17).

Mit diesen Kenntnissen war den Chemikern nun die Möglichkeit gegeben, muskelrelaxierende Pharmaka "nach Maß" zu synthetisieren.

Gefordert wurde von seiten der Anästhesisten ein kurz wirkendes und damit gut steuerbares, nicht depolarisierendes Muskelrelaxans, das durch einen Antagonisten reversibel ist.

Als erstes brauchbares Muskelrelaxans synthetischer Herstellung wurde 1948/49 das Flaxedil, mit dem chemischen Kurznamen Gallamin, vorgestellt. Dieses muß zwar wegen seiner schwächeren Wirkung siebenmal höher dosiert werden als Curare, besitzt jedoch eine kürzere Wirkungszeit als dieses. Als nachteilig erwiesen sich seine tachycarde und blutdrucksteigernde Wirkung (16, 17, 18). Als weiteres synthetisches, nicht depolarisierendes Alkaloid soll hier noch das Dioxihexadekaniumbromid erwähnt werden, das 1954 synthetisiert und dann von R. Frey und Mitarbeitern klinisch untersucht wurde. Die Synthese dieses Präparates brachte das schon seit langem gesuchte kurz wirkende Relaxans der Curaregruppe, das bei einer Dosierung von 1 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht eine komplette Lähmung von 5 Minuten Dauer bewirkt. Als nachteilig erwies sich jedoch seine durch Histaminfreisetzung hervorgerufenen Nebenwirkungen und seine dem Gallamin entsprechende Kreislaufwirkung (17).

b) Gruppe der Succinylcholinpräparate

Zur zweiten Hauptgruppe dieser Einteilung, zur Gruppe der Succinylcholinpräparate, die auch als Dekamethoniumgruppe, Azethylcholinomimetika, Leptocuraregruppe oder als Gruppe der depolarisierenden Relaxantien bezeichnet wird, gehören das Dekamethonium und das Succinylcholin selbst.

Succinylcholin wurde bereits 1911 pharmakologisch geprüft (Hunt und Traveau), seine muskelrelaxierende Wirkung jedoch nicht erkannt. Erst vier Jahrzehnte später,

als durch die Untersuchungen von Paton und Zaimis die Möglichkeit der Vollsynthese muskelerschlaffender Substanzen gegeben war, wurde die Bedeutung des Succinylcholin erkannt (16, 17, 18).

Die Muskellähmung durch Vertreter dieser Gruppe kommt dadurch zustande, daß die polarisierte Endplatte ebenso wie durch Azethylcholin von ihnen entladen wird, die Repolarisation jedoch verhindert wird, weil diese Substanzen nicht wie Azethylcholin durch die Cholinesterase schnell, sondern durch eine Pseudocholinesterase langsam abgebaut werden bzw. wie Dekamethonium durch die Nieren ausgeschieden werden. Hierdurch wird die Refraktärzeit, die sonst nur Millisekunden beträgt, auf Minuten verlängert (16, 18). In klinischer Hinsicht zeigt Succinylcholin zwar die geforderte kurze Wirkungsdauer, als Nachteil erwies sich aber, daß es nur schlecht antagonisierbar ist, depolarisierend wirkt und Muskelschmerzen verursachen kann.

Das 1949 von Paton und Zaimis in die Therapie eingeführte Dekamethonium stellt das einfachste organische Muskelrelaxans dar. Es ist dosismäßig wirksamer als Tubocurare, nach Reinjektion jedoch nur noch halb so wirksam, eine Erscheinung, die als Tachyphylaxie bezeichnet wird.

Im Zuge weiterer Forschungsarbeiten glückte es Karrer und seiner Arbeitsgruppe (1959), aus dem Wieland-Gumlich Aldehyd das C-Toxiferin I zu synthetisieren, das sich als ein lang und stark wirksames Muskelrelaxans erwies.

Angeregt durch diese Ergebnisse wurde dann das Dialylnor-Toxiferin synthetisiert, das zwar die gleiche Wirksamkeit und die gleichen minimalen Nebenwirkungen wie das C-Toxiferin I besitzt, jedoch über eine kürzere Wirkungsdauer verfügt (17).

B. Pancuroniumbromid

1. Geschichte, Pharmakologie und Chemie des Pancuroniumbromid

Nachdem auf Grund der Forschungsergebnisse von Paton und Zaimis eine Reihe brauchbarer Relaxantien synthetisiert worden waren, erkannte man, daß zwar der optimale Abstand zwischen den beiden quarternären Ammoniumgruppen von etwa 11 bis 14 Å sehr wichtig für Wirkungsstärke und Wirkungsablauf ist, der chemische Aufbau der zwischen diesen beiden Gruppen liegenden Moleküle jedoch die gleiche Bedeutung besitzt (12). Man versuchte deshalb im weiteren, sowohl die neben den aktiven Zentren liegenden Molekülgruppen als auch die zwischen diesen liegenden Kohlenstoffketten zu variieren.

1963 gelang Loomis als erstem der Einbau dieser beiden biologisch wirksamen Gruppen in ein Steroidgerüst, einer im Organismus natürlicherweise vorkommenden molekularen Substanz. Man hoffte, daß dieser Steroidkern im Muskelrelaxans dazu dienen könnte, die Wirkungsdauer der Substanz durch Änderung der Abbau- oder Ausscheidungsgeschwindigkeit beliebig beeinflussen zu können (1).

Das erste Relaxans aus dieser Gruppe, beschrieben von Khuong und Mushin, besaß zwar die geforderte kurze Wirkungsdauer, seine Wirkungsstärke erwies sich jedoch als nicht konstant; weiterhin zeigte es einige unerwünschte Kreislaufwirkungen (12).

In der Folge wurde eine Serie bisquarternärer Aminosteroide mit unterschiedlicher Veresterung von Hewett und Savage 1964 synthetisiert.

Innerhalb dieser Serie erwies sich das 2B,16B-dipiperidino 5a-androstan-3a,17B-diol-diacetat-dimethobromid, bekannt unter dem Namen Pancuroniumbromid, als stark wirksame, neuromuskulär blockende Substanz (8).

Pancuroniumbromid ist in reinem Zustand ein fast weißes, kristallines, geruchloses Pulver mit einem bit-teren, adstringierenden Geschmack.

Pancuroniumbromid schmilzt unter Zerfall bei 215°C . Es ist löslich in 30 Teilen Chloroform und in einem Teil Wasser bei 20°C (22). Auch hier (Abb. 1) liegen wieder die beiden charakteristischen quaternären Ammoniumgruppen im Molekül vor (1, 9).

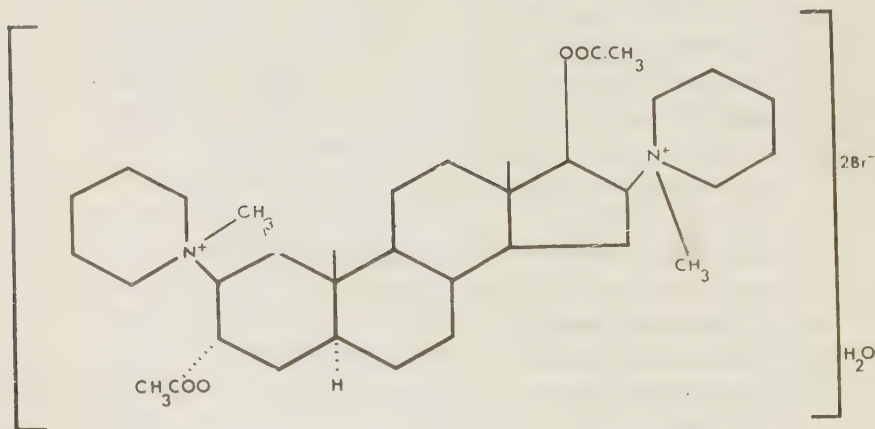


Abb. 1 Pancuroniumbromid

(3a,17β-Dihydroxy-5α-androstan-2β,16β-ylen)bis(1-methyl-piperidinum)-dibromid-diacetat

2. Tierversuche mit Pancuroniumbromid

Die neuromuskulär blockierende Wirkung des Pancuroniumbromid wurde von Bonta und Buckett in Untersuchungen an Katzen demonstriert (5, 8, 9).

Diese konnten zeigen, daß bei ihren Versuchstieren durch die Injektion von Pancuroniumbromid die Zuckung des M. gastrocnemius und des M. tibialis anterior nach Stimulation des Nervus ischiadicus blockiert wird.

Da die direkte Reizung des Muskels während des Blockes mit einer normalen Kontraktion beantwortet wird, war damit auch der Wirkungsort des Pancuroniumbromid auf die motorische Endplatte festgelegt.

In weiteren Versuchen zeigte sich die schnelle und vollständige Antagonisierbarkeit des Pancuroniumbromid durch die intravenöse Injektion von Cholinesterasehemmern wie Neostigmin und Edrophoniumchlorid. Außerdem konnte die Blockade noch durch die Injektion von Suxamethonium, Kaliumionen und Adrenalin antagonisiert werden.

Diese Ergebnisse kennzeichnen das Pancuroniumbromid als neuromuskulär blockierendes Pharmakon vom Typ des Curare.

Untersuchungen an anderen Tierarten ergaben, daß nach Gabe des Pancuroniumbromid eine Bronchokonstriktion durch Histaminausschüttung ebenso entfällt, wie eine Beeinflussung des Kreislaufs (9).

Weiterhin fand man, daß Pancuroniumbromid, jeweils nach der untersuchten Tierart, bis zu 10mal stärker wirkt als d-Tubocurarin (2, 5, 6, 7, 9, 12, 13, 20, 21).

Ein Vergleich dieser artabhängigen Wirkungsintensität ergab, daß der Mensch die geringste Empfindlichkeit gegenüber dem Pancuronium besitzt.

Toxizitätsuntersuchungen mit diesem neuen Pharmakon ergaben, daß Katzen bei ausreichender künstlicher Beat-

mung selbst die 2500fache Menge der wirksamen neuromuskulär blockierenden Dosis ohne toxische Symptomatik tolerieren.

Versuche über den Verteilungs- und Ausscheidungsmodus wurden mit H^3 -markierten Pancuroniumbromid durchgeführt. Dabei fanden sich beim Kaninchen 30 Minuten nach der Injektion 25 % des injizierten Pancuroniumbromid unverändert im Urin.

Der höchste Gewebeanteil wurde in der Leber und in den Nieren festgestellt.

3. Bisherige experimentelle und klinische Untersuchungen mit Pancuroniumbromid und deren Ergebnisse

Baird und Reid (2) führten Untersuchungen durch, um die neuromuskulär blockierende Wirkung von Pancuroniumbromid beim Menschen zu bestätigen und um die Dauer der Blockade zu bestimmen.

Die Autoren stellten fest, daß Pancuroniumbromid zwar eine 5mal stärkere Wirkung als Tubocurare besitzt, daß seine Wirkung aber ungefähr gleich lang andauert.

Die Blockade kann durch Neostigmin vollständig aufgehoben werden. Im weiteren konnten sie berichten, daß das Elektromyogramm bei voller Wirkung des Relaxans und elektrischer Reizung mit einer Frequenz von 50/Sekunde einen Tetanus mit typischer Ermüdung zeigt, der nach anschließender Einzelreizung von einer posttetanischen "Erholung" (post-tetanic facilitation) gefolgt wird. Damit wurde der in den pharmakologischen Untersuchungen bewiesene nicht-depolarisierende Block bestätigt.

Nach weiteren bisher vorliegenden Erfahrungen zeigt Pancuroniumbromid auch beim Menschen keine nennenswerten Nebenwirkungen. So wurde weder eine Histaminfreisetzung, noch eine Atemwiderstandserhöhung durch Bron-

chokonstriktion beobachtet, ebensowenig tachyphylaktische oder hormonale Reaktionen (2, 3, 5, 12, 20). Auch Untersuchungen der Leberfermente, des Blutzuckers sowie des Blutharnstoffs, der Serumelektrolyte und des Gerinnungsstatus zeigten keine bemerkenswerten Veränderungen.

Von besonderem Interesse erscheinen die geringen Nebenwirkungen der Verbindung am kardio-vaskulären System. Zwar konnte im Tierversuch bei pharmakologischer oder chirurgischer Vagusblockade eine der Dosierung parallel verlaufende Steigerung des Pulses und des Blutdruckes beobachtet werden, beim Menschen ließen sich jedoch keine ähnlichen Veränderungen feststellen (13).

Klinische Untersuchungen an einem breitgestreuten chirurgischen Patientengut hatten bei einer Anfangsdosis von etwa vier Milligramm eine Latenzzeit zwischen Injektion und voller Wirkung von 1,95 Minuten und eine Wirkungsdauer von 49,8 Minuten ergeben. Auch bei diesen Untersuchungen zeigte es sich, daß kreislaufdepressive Reaktionen während der Anästhesie, so zum Beispiel bei der Thiopental-Lachgas-Halothan-Narkose, während der Neurolept-Analgesie, als auch bei Kombination von Neurolept-Analgesie mit Halothan, verhindert oder zumindest abgeschwächt werden (2, 12, 13, 14).

Mit diesen Forschungsergebnissen lagen damit klare Aussagen über Chemie, Pharmakologie und Wirkungsweise des Pancuroniumbromid vor. Das weitgehende Fehlen von Nebenwirkungen war beschrieben und in klinischen Versuchen Wirkungseintritt und Wirkungsdauer unter Narkosebedingungen ermittelt worden.

Keine Ergebnisse liegen bisher jedoch vor über die Veränderungen der Ventilationsgrößen nach Injektion des Pancuroniumbromid, über Beginn und Dauer der notwendigen Beatmung sowie über Reihenfolge und Dauer der relaxierenden Wirkung auf einzelne Muskelgruppen.

Die nun im folgenden beschriebenen experimentellen Versuche an zehn freiwilligen jungen Männern sollten, frei von den klinischen Überlagerungseffekten wie Erkrankung, Beatmungstechniken und Pharmakawirkung, deshalb folgende noch offene Fragen klären:

1. Zu welchem Zeitpunkt muß nach der Injektion mit der Beatmung begonnen werden ?
2. Wie verändern sich die Ventilationsgrößen nach Injektion des Muskelrelaxans ?
3. Zu welchem Zeitpunkt tritt eine vollständige Muskelrelaxierung auf ?
4. Zu welchem Zeitpunkt ist mit einer effektiven Wiederkehr der Spontanatmung zu rechnen ?
5. Wie lange hält die relaxierende Wirkung des Pancuroniumbromid auf einzelne Muskelgruppen an ?
6. Werden Blutdruck und Puls der relaxierten Versuchspersonen bedeutend verändert ?

Die dabei gefundenen Daten erlauben eine Aussage über Anflutungszeit und Wirkungsdauer des Pancuroniumbromid sowie über Veränderungen der Ventilations- und Kreislaufgrößen und des Muskeltonus einzelner Bewegungsgruppen durch die relaxierende Wirkung dieser neuen Verbindung.

II. Eigene Untersuchungen

A. Versuchsplanung

Zur Klärung der noch offenen Fragen sollten freiwillige Versuchspersonen in wachem Zustand relaxiert werden. Nach der Injektion des Muskelrelaxans wollten wir mit Hilfe der Spirometrie das Absinken der Ventilationsgrößen messen und die dabei gefundenen Werte mittels eines Direktschreibers fortlaufend registrieren. Bei drohender Atmungsinsuffizienz sollte sofort mit der Beatmung begonnen werden.

Als Kriterium für den Beatmungsbeginn nahmen wir das Absinken der Vitalkapazität unter einen Wert von 1 000 Milliliter bzw. den Zeitpunkt, an dem die alveoläre Ventilation weniger als 50 % des Ausgangswertes betrug.

Diese Zeitpunkte wurden als Maßstab für den Beatmungsbeginn gewählt, da bei einem weiteren Absinken dieser Ventilationsgrößen erfahrungsgemäß eine ausreichende alveoläre Ventilation nicht mehr gewährleistet ist und somit Hypoxie und Hyperkapnie drohen (11, 24, 25).

Durch Kontrolle der gleichzeitig arteriell entnommenen Blutgase sollte das Absinken der Lungenfunktion und deren späterer Wiederanstieg verifiziert werden.

Die effektive Wiederkehr der Spontanatmung sollte durch wiederholtes Messen der Vitalkapazität während der Beatmung registriert werden, wobei als Beatmungsende der Wiederanstieg der Vitalkapazität über den 1 000 Milliliterwert vorgesehen war.

Als Anhaltspunkt für Wirkungseintritt, Wirkungsintensität und Wirkungsdauer des Pancuroniumbromid sollten die Veränderungen der groben Kraft gelten.

Dabei nahmen wir als Beginn der vollen Wirkung den Verlust der groben Kraft des Faustschlusses an; diesen Zeitpunkt wählten wir, da parallel zur Lähmung der Hand-

muskulatur die in der Chirurgie wichtige Relaxierung der Abdominalmuskulatur auftritt (18). Dieser Zeitpunkt entspricht der schon erwähnten Vulpian'schen Lähmung.

Als Wirkungsdauer des Muskelrelaxans sollte in unseren Versuchen die Zeit gelten, während der noch eine Abschwächung der groben Kraft des Faustschlusses festzustellen ist.

Schließlich war noch vorgesehen, die Reihenfolge des Wirkungseintrittes sowie die Dauer und Stärke der Muskelrelaxierung auch bei anderen Muskelgruppen zu bestimmen.

Hierzu sollten die willkürlichen Bewegungen der Augen-, Nacken- und Fingermuskulatur geprüft werden.

Um die Wirkung des Pancuroniumbromid auf den Kreislauf feststellen zu können, wollten wir in regelmäßigen Abständen Blutdruck und Puls während des Versuchsablaufs bestimmen.

B. Versuchsanordnung

1. Versuchspersonen

Zu den Versuchen hatten sich zehn lungen-, kreislauf- und stoffwechselgesunde junge Männer gemeldet. Tabelle 1 zeigt Alter, Größe und Gewicht der Versuchspersonen.

Tab. 1: Alter, Größe und Gewicht der Versuchspersonen

	Alter	Größe (cm)	Gewicht (kg)
Sch., A.	24	183	77
H., U.	30	182	65,5
Sch., U.	22	185	73
B., H.	22	176	70
D., M.	23	187	79,5
G., G.	24	178	67
K., G.	23	184	81,5
D., W.	23	175	63
F., A.	25	182	72,5
B., R.	26	173	62

2. Zusammensetzung und Dosierung des verwendeten Pancuroniumbromid

Bei den Versuchen wurde das Pancuronium-Organon der Firma Organon GmbH, München, verwendet. Dieses steht in einer Lösung zur intravenösen Injektion zur Verfügung. Jeder Milliliter der Lösung enthält:

Pancuroniumbromid	2 mg
Natriumacetat	2 mg
Natriumchlorid	8 mg
Acid. acetic. ad pH 4	
Aqua dest. pro injekt. ad	1 ml

Die neben dem Pancuroniumbromid in der Lösung enthaltenen Substanzen dienen als Stabilisator. Die Lösung ist steril, pyrogenfrei und stabil.

Zur Muskelrelaxierung verabreichten wir in einer einmaligen Dosierung 0,05 mg Pancuroniumbromid pro Kilogramm Körpergewicht. Diese Relaxansmenge hatte sich in klinischen Versuchen als ausreichend für eine vollständige Muskelererschaffung erwiesen (3, 12, 13).

3. Meßgrößen der Lungenfunktion

a) Atemstromgeschwindigkeit bei In- und Expiration

$$(\dot{V}_I, \dot{V}_E)$$

Die Messung der Atemstromgeschwindigkeit, die sogenannte Pneumotachographie, ist eine Methode, die sich für die klinische Studie der Respirationsphysiologie und deren Pathologie gut eignet (4, 24). Die Methode wurde zwar schon 1925 von A. Fleisch zum ersten Mal beschrieben (15), hat aber erst in den letzten Jahren breiteren Eingang in die Klinik gefunden.

Während das Spirogramm Auskunft gibt über Atemvolumen, Atemfrequenz und Regelmäßigkeit der Atmung, kann mittels der Pneumotachographie die Luftstromgeschwindigkeit in jeder Phase des Atemzyklus gemessen werden.

Die dabei gefundenen Werte lassen Rückschlüsse zu auf die Kraft der Atemmuskulatur sowie auf eventuell entstandene Atemwiderstände (4, 24).

Das Prinzip der Pneumotachographie beruht auf dem Hagen-Poiseuille'schen Gesetz, nachdem bei laminarer Strömung in einer geraden und starren Röhre das Stromzeitvolumen proportional der Druckabnahme pro Längeneinheit ist (4, 24).

b) Atemvolumen (V_T)

Das Atemvolumen kennzeichnet das pro Atemzug inspirierte Luftvolumen. In Verbindung mit der Atemfrequenz kann das Atemvolumen einen groben Überblick über eine eventuelle Hypo- bzw. Hyperventilation geben (11).

c) Vitalkapazität (V_K)

Unter der Vitalkapazität der Lunge versteht man das Gasvolumen, das nach einer maximalen Inspiration durch größtmögliche Anstrengung maximal ausgeatmet werden kann.

Die Vitalkapazität kann neben einer Verminderung des dehnbaren Lungenparenchyms verkleinert sein durch Lähmung der Zwischenrippenmuskulatur und des Zwerchfells.

d) Alveoläre Ventilation ($\dot{V}_A$)

Die alveoläre Ventilation stellt das pro Minute in die Alveolen einströmende Frischluftvolumen dar. Rechnerisch ist sie als das Produkt von Atemfrequenz und der Differenz von Atemvolumen und anatomischen Totraum aufzufassen.

Sie nimmt unter den Ventilationsgrößen eine Schlüsselstellung ein, da von ihr die für einen ausreichenden Gasaustausch notwendigen Druckgradienten von CO_2 und O_2 zwischen Alveolarraum und Lungenkapillarblut direkt abhängig sind (11, 23).

Bei einem Absinken der alveolären Ventilation kommt es deshalb sehr rasch zu einer Hypoxämie, CO_2 -Retention und respiratorischen Azidose.

4. Meßmethoden zur Ermittlung der Ventilationsgrößen

Zur Messung und Registrierung der genannten Ventilationsgrößen atmeten die Versuchspersonen über ein Mundstück in das Pneumotest-Gerät der Firma Jaeger, Würzburg, ein und aus. Dieses Gerät setzt sich aus einem spirometrischen und einem pneumotachographischen Geräteteil zusammen.

Die von ihm ermittelten Werte für Atemstromgeschwindigkeit und Atemvolumen wurden dabei während des Versuchs fortlaufend von dem Cardiopan 8 Direktschreiber der Firma F. Liechti AG, Bern, in Kurvenform aufgezeichnet.

Bei der Auswertung dieser Kurven konnten Vitalkapazität, Atemfrequenz und alveoläre Ventilation aus der Kurve des Atemvolumens ermittelt werden. Dabei mußten bei der Berechnung der alveolären Ventilation zum anatomischen Totraum, der allgemein mit 150 Millilitern (ml) angegeben wird (11) weitere 80 ml hinzugerechnet werden, die sich aus dem Volumen des Pneumometer-Mund- und Ansatzstück ergeben.

5. Methode zur Beatmung der Versuchspersonen

Beatmet wurden die Versuchspersonen manuell durch einen Rubenbeutel mit Mundstück und dazwischengeschaltetem Wrigth-Spirometer. Durch das Wrigth-Spirometer sollten die Probanden während der Beatmung versuchen, nach Aufforderung die größtmögliche Vitalkapazität zu atmen, um bei Überschreitung des 1 000 ml Wertes die Beatmung abbrechen zu können.

Die Beatmung wurde zunächst assistiert und nach dem völligen Erlöschen der Spontanatmung kontrolliert durchgeführt.

6. Meßgrößen und Meßmethoden zur Ermittlung der Blutgase

Bekanntlich kommt es bei zunehmender Lähmung der Atemmuskulatur in der Lunge zu einer Hypoventilation.

Da durch diese den Alveolen definitionsgemäß in der Zeiteinheit zu wenig Luft zugeführt wird (11), sinkt zunächst die alveoläre Sauerstoff-Spannung ab, wodurch auch die arterielle O_2 -Sättigung, der O_2 -Gehalt und die O_2 -Sättigung des Hämoglobins abnehmen. Es entsteht eine Hypoxämie. Gleichzeitig steigt die alveoläre Kohlendioxyd-Spannung an, weil durch die bestehende Hypoventilation das ständig aus dem Lungenkapillarblut in die Alveolarluft abgegebene CO_2 nicht entfernt werden kann.

Da am Ende der Kapillarpassage der CO_2 -Partialdruck des Blutes dem CO_2 -Partialdruck in der Alveolarluft äquivalent ist, muß die CO_2 -Spannung im endkapillären Blut und im arteriellen Blut des Körperkreislaufs ebenfalls höher werden. Der Anstieg der arteriellen CO_2 -Spannung führt dann zu einer respiratorischen Azidose (11, 24).

Um diese Veränderungen der Blutgase nach der Injektion des Pancuroniumbromid registrieren zu können, wurde während des Versuchs aus einer in der Arteria radialis liegenden Braunüle in bestimmten Abständen Blut entnommen.

Nach Beendigung des Versuchs wurde mit Hilfe des von Astrup entwickelten Mikroverfahrens der CO_2 -Partialdruck des Blutes mit dem Astrup-Gerät der Firma Hillerkus, Krefeld, bestimmt. Anschließend wurde mit einem Gerät der Firma Eschweiler, Kiel, der Sauerstoff-Partialdruck des Blutes nach der von Eschweiler beschriebenen Methode ermittelt.

7. Methode zur Überprüfung der relaxierenden Wirkung des Pancuroniumbromid auf die Muskulatur

Um die relaxierende Wirkung des Pancuroniumbromid auf die Muskulatur zu überprüfen, sollten während des Versuchsablaufs in bestimmten Abständen die Bewegbarkeit der Augen-, Nacken- und Fingermuskulatur geprüft werden; außerdem wurde die grobe Kraft des Faustschlusses gemessen.

a) Messung der groben Kraft des Faustschlusses

Die Händedruck-Methode (Grip strength) wird schon seit langem erfolgreich bei der klinischen Prüfung von Muskelrelaxantien angewendet, da die Lähmung der Greifkraft zeitlich konform verlaufen soll mit der Relaxierung der Abdominalmuskulatur (18). Der Verlust der groben Kraft des Faustschlusses galt deshalb als Beginn der vollen Wirkung des Pancuroniumbromid.

Um vergleichbare Werte zu erhalten, wurde der Händedruck bei allen Versuchspersonen von demselben, in dieser Methode erfahrenen Untersucher gemessen.

Die dabei gefundenen Werte wurden jeweils in Beziehung gesetzt zu dem maximalen Ausgangswert.

b) Meßmethode zur Ermittlung der relaxierenden Wirkung auf die Muskulatur der Augenlider

Der vom dritten Hirnnerven innervierte Lidhebemuskel reagiert sehr empfindlich auf die Wirkung von Muskelrelaxantien (18).

Bewertet wurde in unserem Versuch die nach der Injektion des Pancuroniumbromid auftretende Lidspaltenverengung. Diese wird hervorgerufen durch die Ptosis des relaxierten Lidmuskels. Die während des Versuchs auftretende Lidspaltenverengung gaben wir dann an in Prozent der vor Versuchsbeginn erreichten maximalen Lidspaltenweite.

c) Meßmethode zur Ermittlung der relaxierenden Wirkung auf die Nackenmuskulatur

Der Relaxierungsgrad dieser Muskelgruppe wurde bei den Probanden dargestellt durch die Fähigkeit, den Kopf von der Unterlage zu erheben.

Bei dieser in Tierversuchen häufig verwendeten (18) und von uns leicht modifizierten "Head-Drop-Methode" wurde bei der liegenden Versuchsperson der durch maximale Anstrengung erreichte Abstand des Kopfes von der Unterlage gemessen und in Beziehung gesetzt zu dem vor der Injektion maximal erreichten Abstand.

d) Meßmethode zur Ermittlung der Pancuroniumbromid-
Wirkung auf die Muskulatur der Finger

Bei der Prüfung dieser Muskelgruppe sollte geklärt werden, ob durch Muskelrelaxierung die koordinierten Fingerbewegungen eher abgeschwächt oder unterbunden werden als beliebige, unkontrollierte Bewegungen.

Die Versuchspersonen wurden deshalb nach Injektion des Pancuroniumbromid in bestimmten Abständen aufgefordert, zunächst beliebige Einzelbewegungen mit den Fingern auszuführen und darauf die Finger koordiniert in der Reihenfolge Daumen, Zeige-, Mittel-, Ring- und Kleinfinger zu bewegen.

Das Nachlassen der Bewegungen nach der Injektion des Muskelrelaxans wurde dann angegeben in Prozent der vor Versuchsbeginn geprüften Normalbewegungen.

8. Meßmethode zur Überprüfung des Kreislaufs nach
Injektion des Pancuroniumbromid

Zur Kontrolle des Kreislaufs wurden nach der Injektion des Pancuroniumbromid Blutdruck und Puls in bestimmten Abständen gemessen.

Die Messung des Blutdrucks wurde dabei nach dem von Korotkoff beschriebenen auskultatorischen Verfahren mit einer 15 cm breiten Manschette vorgenommen.

Die Herzfrequenz wurde durch Palpation der Arteria radialis gemessen.

9. Statistische Methoden

Mittelwerte und Standardabweichungen wurden in der üblichen Weise berechnet (10, 19).

Der Mittelwert $\bar{x}$ ergibt sich aus n Einzelwerten als arithmetisches Mittel nach der Formel:

$$\bar{x} = \frac{\text{Summe der Einzelwerte}}{\text{Anzahl der Einzelwerte}}$$

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

Die Standardabweichung s, die die Streubreite der Verteilung kennzeichnet, wurde in folgender Weise bestimmt:

$$s = \sqrt{\frac{\text{Summe der Abweichungsquadrate}}{\text{Anzahl der Freiheitsgrade}}}$$

$$s = \sqrt{\frac{(x_1 - \bar{x})^2 + (x_2 - \bar{x})^2 + \dots + (x_n - \bar{x})^2}{n-1}}$$

$$s = \frac{1}{\sqrt{n-1}} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Von den Differenzen vom Mittelwert sind nur (n-1) voneinander unabhängig ("(n-1) Freiheitsgrade").

C. Versuchsablauf

Die Probanden, die zu den Versuchen nüchtern erschienen waren, wurden nach dem Messen und Wiegen flach gelagert.

Nach Einführung der Braunüle in die Arteria radialis des linken Armes erhielten die Versuchspersonen das mit dem Pneumotest-Gerät verbundene Mundstück und eine Nasenklemme.

Nun erfolgte eine fünfminütige Ruhepause, in der sich die Versuchspersonen an das Atmen mit Mundstück und Nasenklemme gewöhnen sollten.

Nach Ablauf dieser Zeit wurden die Ruhewerte der Ventilations- und Kreislaufgrößen bestimmt und die Greifkraft sowie die Bewegbarkeit der einzelnen Muskelgruppen unter Normalbedingungen ermittelt. Außerdem wurde aus der Arteria radialis zur Ermittlung des Blutgas-Ruhewertes eine Blutprobe entnommen.

Dann wurde das Pancuroniumbromid mit einer Injektionsgeschwindigkeit von etwa zehn Sekunden in die Vena cubitalis injiziert. 30 Sekunden nach der Injektion wurde zum ersten Mal Atemvolumen und alveoläre Ventilation nach Versuchsbeginn gemessen. 60 Sekunden nach der Injektion wurden sämtliche Ventilationsgrößen, die Greifkraft und die spontane Bewegung der einzelnen Muskelgruppen sowie Blutdruck und Puls bestimmt. Außerdem wurde die erste arterielle Blutentnahme nach der Injektion vorgenommen.

90 Sekunden nach der Injektion des Muskelrelaxans wurden die Atemstromgeschwindigkeit bei In- und Expiration, das Atemvolumen, die Vitalkapazität und die alveoläre Ventilation bestimmt.

2 Minuten nach der Injektion wurde der Relaxierungsgrad der genannten Muskelgruppen überprüft und die Vitalkapazität gemessen.

In der dritten, vierten und fünften Minute nach der Injektion wurden diese Bewegungsgruppen erneut überprüft.

In der fünften Minute wurde außerdem noch Blutdruck und Puls gemessen.

In der sechsten, siebten, achten, neunten und zehnten Minute wurde wiederum der Relaxierungsgrad der Muskulatur gemessen und in der zehnten Minute erneut Blutdruck und Puls registriert. Außerdem wurden in der sechsten, achten, zehnten, zwölften und vierzehnten Minute die Vitalkapazität durch das Wrigth-Spirometer ermittelt.

15 Minuten nach der Injektion wurden die Blutgase, die Kreislaufgrößen sowie die einzelnen Muskelgruppen kontrolliert.

20 Minuten nach der Injektion ermittelten wir die Atemstromgeschwindigkeit, das Atemvolumen, die alveoläre Ventilation und die Vitalkapazität. Außerdem wurden noch die Kraft und Bewegbarkeit der Muskulatur, der Blutdruck und der Puls registriert. Die Muskulatur wurde nach diesem Zeitpunkt in zweiminütigem Abstand weiter überprüft.

25 Minuten nach der Injektion des Pancuroniumbromid wurden wieder die Kreislaufgrößen registriert.

30 Minuten nach der Injektion ermittelten wir die Blutgase, die alveoläre Ventilation und den Relaxierungsgrad der Muskulatur.

Nach diesem Zeitpunkt wurden die einzelnen noch relaxierten Muskelgruppen ebenso wie die zu diesem Zeitpunkt noch abgeschwächten Ventilationsgrößen weiter bis zum Erreichen des Ausgangswertes überprüft.

So kontrollierten wir 35 Minuten nach der Injektion das Atemvolumen, die alveoläre Ventilation und die noch relaxierten Muskeln.

Diese Messungen wurden bis zum Erreichen der Ausgangswerte weiter fortgesetzt.

40 Minuten nach der Injektion wurde dann aus der Arteria radialis zum letzten Mal Blut entnommen.

III. Ergebnisse

A. Veränderung der Ventilationsgrößen nach Injektion von Pancuroniumbromid

1. Die Veränderung der inspiratorischen Atemstromgeschwindigkeit nach Injektion von Pancuroniumbromid

Der Ruhewert der inspiratorischen Atemstromgeschwindigkeit ($\dot{V}_I$) wurde mit 55,31 Litern pro Minute (l/min) gemessen. Die Standardabweichung des Mittelwertes betrug dabei plus/minus 2,843 Liter ($\pm 2,843$) pro Minute.

60 Sekunden nach der Injektion des Pancuroniumbromid fanden wir für die $\dot{V}_I$ einen Wert von 44,1 Liter pro Minute ($\pm 3,436$). Dies entspricht einer Abnahme des geförderten Gasvolumens von 21 % gegenüber dem Ruhewert.

90 Sekunden nach der Injektion betrug die $\dot{V}_I$ 29,19 ($\pm 5,571$) Liter pro Minute, womit sie 47 % unter dem Ruhewert lag.

20 Minuten nach der Injektion lag die $\dot{V}_I$ mit 64,2 l/min ($\pm 3,433$) um 16 % über dem Ruhewert.

25 Minuten nach der Injektion wurde die $\dot{V}_I$ mit 60,72 l/min ($\pm 4,562$) registriert und lag damit noch 9,78 % über dem Ausgangswert.

2. Die Veränderung der expiratorischen Atemstromgeschwindigkeit nach Injektion von Pancuroniumbromid

Der Ruhewert der expiratorischen Atemstromgeschwindigkeit ($\dot{V}_E$) lag bei 41,41 Litern pro Minute ($\pm 4,835$).

60 Sekunden nach der Injektion des Pancuroniumbromid fanden wir für die $\dot{V}_E$ einen Wert von 43,80 l/min ($\pm 6,343$), was eine Zunahme gegenüber dem Ausgangswert von 5,77 % bedeutet.

90 Sekunden nach der Injektion ergab sich für die $\dot{V}_E$ ein Wert von 17,33 ($\pm 4,63$) l/min, was eine Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von 58,15 % bedeutet.

20 Minuten nach der Injektion betrug die $\dot{V}_E$ 65,55 ($\pm 7,082$) l/min, womit sie um 58,3 % über dem Ausgangswert lag.

25 Minuten nach der Injektion betrug die $\dot{V}_E$ 47,4 ($\pm 7,672$) l/min und lag damit 14,46 % über dem Ruhewert.

3. Die Veränderung des Atemvolumens nach Injektion des Pancuroniumbromid

Der Ruhewert des Atemvolumens (V_T) wurde mit 493,0 Millilitern (ml) registriert ($\pm 30,42$).

30 Sekunden nach der Injektion des Pancuroniumbromid lag der Wert des V_T mit 550,0 ml ($\pm 61,01$) um 11,56 % über dem Ausgangswert.

60 Sekunden nach der Injektion lag dieser Mittelwert fast wieder genau im Bereich des Ruhewertes.

90 Sekunden nach der Injektion war die V_T durchschnittlich auf 157,60 ml ($\pm 30,08$) abgesunken, was einer Abnahme von 69,06 % gegenüber dem Ausgangswert entspricht.

20 Minuten nach der Injektion betrug die V_T 478,5 ml ($\pm 42,03$) und erreichte damit 97,16 % des Ausgangswertes.

25 Minuten nach der Injektion lag die V_T mit 531,0 ml ($\pm 49,18$) um 7,7 % und 30 Minuten nach der Injektion mit 535,0 ml ($\pm 45,72$) um 8,5 % über dem Ruhewert.

35 Minuten nach der Injektion war bei keiner der Versuchspersonen noch eine Veränderung der V_T feststellbar.

Abbildung 2 zeigt die Werte für das Atemvolumen zusammen mit den Werten für die Atemstromgeschwindigkeit bei In- und Expiration unter Einwirkung von Pancuroniumbromid.

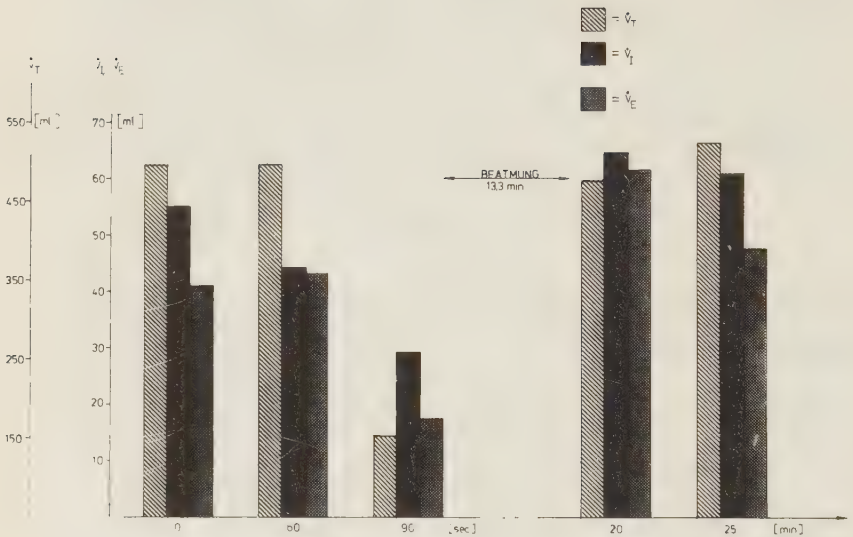


Abb. 2 Veränderungen der in- und expiratorischen Atemstromgeschwindigkeit sowie des Atemvolumens unter Relaxierung mit Pancuroniumbromid

4. Die Veränderungen der Vitalkapazität nach Injektion des Pancuroniumbromid

60 Sekunden nach der Injektion des Pancuroniumbromid war die Vitalkapazität ($\dot{V}_K$) auf etwa 40 % des Ruhewertes abgesunken.

Nach durchschnittlich 95 Sekunden ($\pm 11,9$) unterschritt die Vitalkapazität den 1 000 ml Grenzwert, der etwa 20 % des Ausgangswertes entspricht.

Nach einer mittleren Zeit von 13,3 Minuten ($\pm 1,13$) überschritt die $\dot{V}_K$ wieder die 1 000 ml Grenze.

20 Minuten nach der Injektion erreichte die $\dot{V}_K$ der Versuchspersonen wieder etwa 75 % des Ruhewertes.

30 Minuten nach der Injektion konnte bei keiner der Versuchspersonen noch eine Beeinflussung der $\dot{V}_K$ festgestellt werden.

Abbildung 3 zeigt diese Veränderungen der Vitalkapazität zusammen mit den Veränderungen, die nach Injektion des Pancuroniumbromid bei der alveolären Ventilation auftraten.

5. Die Veränderungen der alveolären Ventilation nach der Injektion des Pancuroniumbromid

Unter Ruhebedingungen fand sich für die alveoläre Ventilation ($\dot{V}_A$) ein Mittelwert von 3682,0 ml/min ($\pm 51,53$).

30 Sekunden nach der Injektion des Pancuroniumbromid stieg die $\dot{V}_A$ um 21,67 % auf 4480,0 ml/min ($\pm 85,41$) an.

60 Sekunden nach der Injektion lag der Wert der $\dot{V}_A$ mit 4047,0 ml/min ($\pm 44,65$) 10,64 % über dem Ausgangswert.

90 Sekunden nach der Injektion war die $\dot{V}_A$ mit 1680,0 ml/min ($\pm 63,73$) auf 45,62 % des Ausgangswertes abgesunken.

20 Minuten nach der Injektion betrug die $\dot{V}_A$ mit einem Mittelwert von 4980,0 ml/min ($\pm 84,04$) 133,62 % des Ruhewertes.

25 Minuten nach der Injektion war die $\dot{V}_A$ auf 5538,0 ml/min ($\pm 109,20$) angestiegen und lag damit 50,41 % über dem Ausgangswert.

30 Minuten nach der Injektion betrug die $\dot{V}_A$ 4575,0 ml/min ($\pm 75,25$), womit sie durchschnittlich noch 24,25 % über dem Ruhewert lag.

35 Minuten nach der Injektion war keine Beeinträchtigung der $\dot{V}_A$ durch Muskelrelaxanswirkung mehr feststellbar.

Abbildung 3 zeigt die Werte für die alveoläre Ventilation und für die Vitalkapazität nach Injektion des Pancuroniumbromid.

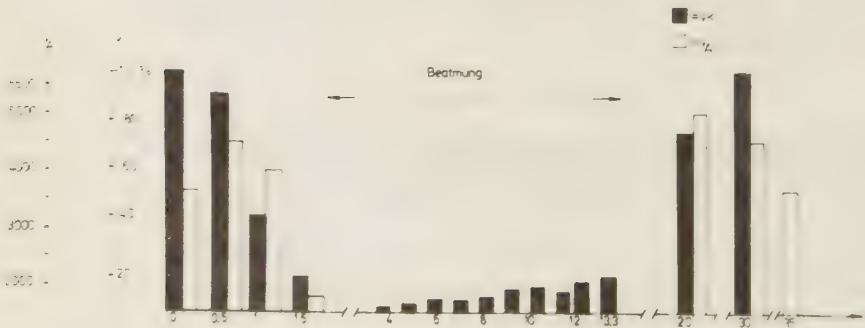


Abb. 3 Veränderungen der Vitalkapazität und der alveolären Ventilation nach Relaxierung mit Pancuroniumbromid

B. Die Veränderungen der Blutgase nach Injektion des Pancuroniumbromid

1. Die Veränderungen der O_2 -Spannung im arteriellen Blut nach Injektion des Pancuroniumbromid

Der Ruhewert der mittleren Sauerstoff-Spannung (O_2 -Spannung) lag bei 98,53 Torr ($\pm 3,35$).

60 Sekunden nach der Injektion des Pancuroniumbromid wurde ein durchschnittlicher Wert für die O_2 -Spannung von 111,22 Torr ($\pm 3,12$) gefunden, der damit 22,71 % über dem Ausgangswert lag.

15 Minuten nach der Injektion ergab sich für die arterielle O_2 -Spannung ein Mittelwert von 122,30 Torr ($\pm 8,58$), was einer Steigerung von 24,12 % gegenüber dem Ruhewert entspricht.

30 Minuten nach der Injektion wurde mit einer O_2 -Spannung von 97,35 Torr ($\pm 3,89$) der Ausgangswert im Mittel um etwa 1,4 % unterschritten.

40 Minuten nach der Injektion lag der Wert der arteriellen O_2 -Spannung mit 90,41 Torr ($\pm 4,16$) noch 8,25 % unter dem Ruhewert.

2. Die Veränderungen der CO_2 -Spannung im arteriellen Blut nach Injektion des Pancuroniumbromid

Unter Ruhebedingungen betrug der Mittelwert der arteriellen Kohlendioxyd-Spannung (CO_2 -Spannung) 38,38 Torr ($\pm 1,08$).

60 Sekunden nach der Injektion des Pancuroniumbromid stieg die CO_2 -Spannung im arteriellen Blut auf 38,51 Torr ($\pm 1,21$) an, was einer Steigerung gegenüber dem Ausgangswert von 0,34 % entspricht.

15 Minuten nach der Injektion lag der Wert der arteriellen CO_2 -Spannung mit 30,74 Torr ($\pm 1,42$) um 19,91 % unter dem Ruhewert.

30 Minuten nach der Injektion konnte für die CO_2 -Spannung ein Mittelwert von 31,14 Torr ($\pm 3,13$) ermittelt werden. Dieser Wert liegt noch 18,87 % unter dem Ausgangswert.

40 Minuten nach der Injektion wurde für die arterielle CO_2 -Spannung ein mittlerer Wert von 34,66 Torr ($\pm 2,06$) gefunden, der damit noch 9,70 % unter dem Ausgangswert lag.

C. Veränderungen der groben Kraft und der Bewegbarkeit verschiedener Muskelgruppen nach Injektion von Pancuroniumbromid

1. Die Wirkungen des Pancuroniumbromid auf die Muskulatur der Augenlider

Die Lidspaltenweite war 4 Minuten nach der Injektion des Pancuroniumbromid auf 48,7 % ($\pm 7,77$) des maximalen Ausgangswertes abgesunken.

8 Minuten nach der Injektion hatte die Lidspaltenweite mit 23,7 % ($\pm 9,19$) des Ruhewertes den tiefsten Punkt erreicht.

12 Minuten nach der Injektion betrug die Lidspaltenweite wieder 56,3 % ($\pm 9,35$) des Ausgangswertes.

20 Minuten nach der Injektion waren wieder 85,1 % ($\pm 6,40$) des Ruhewertes erreicht.

28,5 Minuten ($\pm 1,5$) nach der Injektion konnten alle Versuchspersonen die Augen wieder vollständig öffnen.

2. Die Wirkungen des Pancuroniumbromid auf die Nackenmuskulatur

60 Sekunden nach der Injektion des Pancuroniumbromid konnten noch alle Versuchspersonen den Kopf ungehemmt von der Unterlage erheben.

2 Minuten nach der Injektion waren 7,5 % ($\pm$ 5,33) des Ausgangswertes erreicht.

3 Minuten nach der Injektion konnte keine der Versuchspersonen mehr den Kopf von der Unterlage erheben.

20 Minuten nach der Injektion waren wieder 26,38 % ($\pm$ 10,7) des Ruhewertes erreicht.

25 Minuten nach der Injektion betrug der Abstand des Kopfes von der Unterlage 51,38 % ($\pm$ 9,86) des als Ausgangswertes ermittelten Abstandes.

30 Minuten nach der Injektion hatten die Versuchspersonen wieder 83,40 % ($\pm$ 8,45) des Ruhewertes erreicht.

32 Minuten nach der Injektion konnten alle Probanden den Kopf wieder frei von der Unterlage erheben.

Abbildung 4 zeigt diese Werte zusammen mit den Werten, die nach Relaxierung der Augenlider, der groben Kraft des Faustschlusses und der Fingermuskulatur ermittelt worden waren.

3. Die Wirkungen des Pancuroniumbromid auf die grobe Kraft des Faustschlusses

60 Sekunden nach der Injektion des Pancuroniumbromid konnte noch keine Abschwächung des Händedruckes festgestellt werden.

2 Minuten nach der Injektion war die Greifkraft auf 70,04 % ($\pm$ 6,23) des maximalen Ausgangswertes abgesunken.

4 Minuten nach der Injektion waren 19,9 % ($\pm$ 4,63) des Ruhewertes erreicht.

5 Minuten nach der Injektion betrug die grobe Kraft des Faustschlusses noch 5,0 % ($\pm$ 3,33) des Ausgangswertes und konnte 30 Sekunden später nicht mehr registriert werden.

11 Minuten nach der Injektion hatte die Greifkraft wieder 10,0 % ($\pm$ 3,63) des Ruhewertes erreicht.

13 Minuten nach der Injektion lag die Kraft des Händedrucks bei 19,8 % ($\pm$ 4,28) und 15 Minuten nach der Injektion bei 26,0 % ($\pm$ 5,36) des Ausgangswertes.

25 Minuten nach der Injektion wurden 52,4 % ($\pm$ 5,50) des Ruhewertes registriert.

35 Minuten nach der Injektion betrug die grobe Kraft des Faustschlusses wieder 77,88 % ($\pm$ 4,58) und 45 Minuten nach der Injektion 88,9 % ($\pm$ 3,96) des Ausgangswertes.

Keine Beeinträchtigung der Greifkraft konnte erst nach 55 Minuten ($\pm$ 1,46) festgestellt werden.

Abbildung 4 zeigt die ermittelten Werte.

4. Die Wirkungen des Pancuroniumbromid auf die Muskulatur der Finger

a) Beeinflussung der Finger-Einzelbewegungen

60 Sekunden nach der Injektion des Pancuroniumbromid zeigte sich noch keine Abweichung vom Ausgangswert.

3 Minuten nach der Injektion waren 66,6 % ($\pm$ 11,02) des Ruhewertes erreicht.

5 Minuten nach der Injektion betrug der ermittelte Wert 31,12 % ($\pm$ 8,87) des Ausgangswertes.

8 Minuten nach der Injektion wurden mit 29,62 % ($\pm$ 8,39) des Ruhewertes der tiefste Wert registriert.

15 Minuten nach der Injektion wurden genau 50 % ($\pm 6,68$) und 21 Minuten 80,55 % ($\pm 6,94$) des Ausgangswertes erreicht.

30 Minuten nach der Injektion konnten 88,7 % ($\pm 4,76$) des Ruhewertes ermittelt werden.

Eine ungehinderte Einzelbewegung der Finger konnte 35 Minuten nach der Injektion beobachtet werden.

Abbildung 4 zeigt die gefundenen Werte.

b) Beeinflussung der Finger-Koordinationsbewegung

60 Sekunden nach der Injektion konnte noch keine Behinderung der Koordinationsbewegungen festgestellt werden.

2 Minuten nach der Injektion des Pancuroniumbromid waren die Koordinationsbewegungen bereits auf 50,0 % ($\pm 6,45$) des Ausgangswertes abgesunken.

4 Minuten nach der Injektion wurden 20,83 % ($\pm 7,68$) und 6 Minuten nach der Injektion 16,0 % ($\pm 7,07$) des Ruhewertes registriert.

7 Minuten nach der Injektion erreichten die koordinierten Fingerbewegungen mit 8,7 % ($\pm 3,53$) des Ausgangswertes ihren Tiefpunkt.

15 Minuten nach der Injektion waren wieder 29,62 % ($\pm 8,18$) und 21 Minuten nach der Injektion 56,88 % ($\pm 9,35$) des Ruhewertes erreicht.

23 Minuten nach der Injektion war die Fähigkeit, die Finger koordiniert zu bewegen, wieder auf 76,44 % ($\pm 6,06$) des Ausgangswertes angestiegen.

37 Minuten nach der Injektion konnte keine Störung der Finger-Koordinationsbewegung mehr beobachtet werden.

Abbildung 4 zeigt die ermittelten Werte.

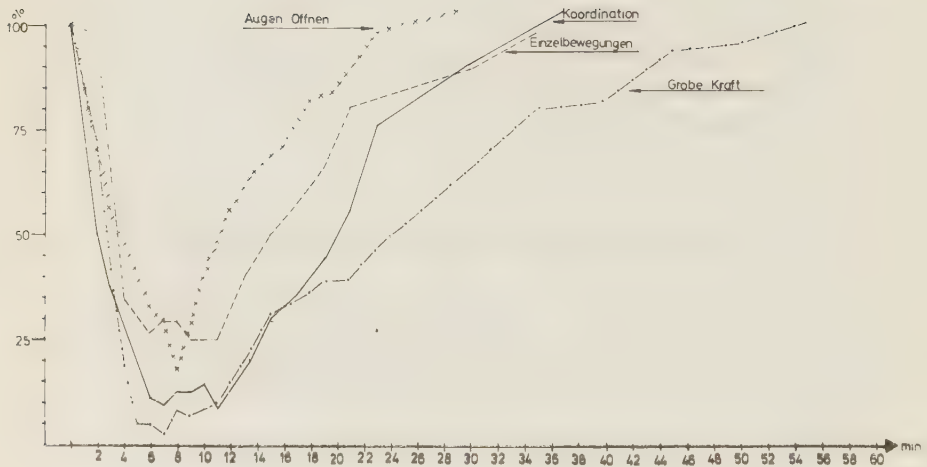


Abb. 4 Beeinflussung der Lidmuskulatur, der groben Kraft des Faustschlusses sowie der Finger-Einzel- und Koordinationsbewegung nach Relaxierung mit Pancuroniumbromid

D. Veränderungen der Kreislaufgrößen nach Injektion von Pancuroniumbromid

60 Sekunden nach Injektion des Pancuroniumbromid lag der Wert des systolischen Blutdrucks mit 145 mm Hg ($\pm 12,62$) um 17,88 % über dem Ruhewert von 123 mm Hg ($\pm 12,1$).

Der diastolische Blutdruck betrug zu diesem Zeitpunkt 82,5 mm Hg ($\pm 4,5$) und lag damit 11,48 % über dem Ausgangswert von 74 mm Hg ($\pm 8,7$).

Die Pulsfrequenz lag eine Minute nach der Injektion mit 111,3 ($\pm 7,25$) Pulsschlägen pro Minute um 39,29 % über dem Ruhewert von 79,9 ($\pm 8,25$) Pulsschlägen.

5 Minuten nach der Injektion wurde ein systolischer Blutdruck von 147 mm Hg ($\pm 11,4$) ermittelt, der damit 18,7 % über dem Ausgangswert lag.

Der diastolische Blutdruck lag 5 Minuten nach der Injektion bei 85 mm Hg ($\pm 12,5$) und damit 14,86 % über dem Ruhewert.

Gleichzeitig konnte eine Pulsfrequenz von 118,5 ($\pm 16,7$) pro Minute registriert werden. Diese lag damit 48,3 % über dem Ruhewert.

10 Minuten nach der Injektion wurde mit 137,5 mm Hg ($\pm 8,33$) ein um 11,78 % über dem Ausgangswert liegender systolischer Blutdruck festgestellt. Für den diastolischen Blutdruck wurde zur gleichen Zeit ein Blutdruck von 84 mm Hg ($\pm 6,45$) ermittelt, der damit 18,91 % über dem Ruhewert lag.

Die Pulsfrequenz wurde 10 Minuten nach der Injektion mit 112 ($\pm 10,99$) Pulsschlägen pro Minute um 40,18 % über dem Ausgangswert gefunden.

Dieser Anstieg über den Ausgangswert konnte 20 Minuten nach der Injektion noch als fast unverändert beobachtet werden. 25 Minuten nach der Injektion des Pancuroniumbromid konnte keine Veränderung der Kreislaufgrößen mehr registriert werden.

E. Die Anflutungszeit und Wirkungsdauer des Pancuroniumbromid

1. Länge der Anflutungszeit nach Injektion des Pancuroniumbromid

Als Anflutungszeit wurde in unseren Versuchen die Zeitdauer bezeichnet, die von der Injektion des Pancuroniumbromid bis zu dessen vollen Wirkungseintritt vergeht.

Das Kriterium für den vollen Wirkungseintritt stellte eine umfassende Muskelrelaxierung und im besonderen der Verlust der Greifkraft dar.

Nach diesem Kriterium bemessen betrug die Anflutungszeit des Pancuroniumbromid 5,5 Minuten.

2. Die Wirkungsdauer des Pancuroniumbromid

Die Wirkungsdauer eines Relaxans ergibt sich aus der Dauer der Muskellähmung.

Gemäß dieser Definition konnte in unseren Versuchen eine Wirkungsdauer von 55 Minuten festgestellt werden, da erst nach diesem Zeitpunkt eine Abschwächung der groben Kraft des Faustschlusses nicht mehr vorlag. Die anderen Muskelgruppen konnten zu diesem Zeitpunkt bereits wieder wie vor Versuchsbeginn bewegt werden.

IV. Diskussion der Ergebnisse

Bei zehn freiwilligen männlichen Versuchspersonen wurden Versuche mit dem steroidartigen Muskelrelaxans Pancuroniumbromid durchgeführt. Dazu wurden die Probanden in wachem Zustand relaxiert.

Gemessen wurden die durch zunehmende Muskellähmung auftretenden Veränderungen der Atmung, der Blutgase, des Muskeltonus und des Kreislaufs.

In der Anflutungszeit trat dabei 30 Sekunden nach der Injektion des Pancuroniumbromid eine Hyperventilation auf, wie die Erhöhung der alveolären Ventilation um 21,67 % über den Ausgangswert deutlich zeigt.

Für diese Erscheinung dürfte nach Comroe sicherlich die psychische Erregung der in wachem Zustand relaxierten Versuchspersonen die größte Rolle spielen.

60 Sekunden nach der Injektion machte sich die relaxierende Wirkung des Pancuroniumbromid stärker bemerkbar, was sich besonders gut in der Abnahme der Vitalkapazität auf etwa 40 % des Ausgangswertes widerspiegelt.

Der vorher stark erhöhte Wert der alveolären Ventilation lag jetzt nur noch 10,64 % über dem Ruhewert.

Als Ausdruck der immer noch bestehenden Hyperventilation wurde bei der ersten arteriellen Blutentnahme nach der Injektion eine Erhöhung der Sauerstoff-Spannung um 22,7 % über den Ausgangswert festgestellt.

Die inspiratorische Atemstromgeschwindigkeit lag eine Minute nach der Injektion bereits um 21 % unter dem Ruhewert. Im Gegensatz dazu fanden wir den Wert der expiratorischen Atemstromgeschwindigkeit etwa 5,8 % über dem Ausgangswert.

Dies kann aus der Tatsache erklärt werden, daß bei beginnender Lähmung der Atemmuskulatur die inspiratorische Atemstromgeschwindigkeit und die Inspiration

selbst, die ja einen aktiven Vorgang darstellt, früher abgeschwächt werden als die fast ausschließlich passive Expiration und deren Atemstromgeschwindigkeit.

Durch den aufgetretenen Muskeltonusverlust kann die expiratorische Atemstromgeschwindigkeit sogar leicht zunehmen, wie der um 5,77 % erhöhte Wert beweist.

Eine Minute nach der Injektion konnten auch bereits leichte Schwierigkeiten beim Öffnen der Augen festgestellt werden.

Blutdruck und Puls wurden zu diesem Zeitpunkt leicht erhöht gefunden. So lag der systolische Blutdruck um etwa 18 % und der diastolische Blutdruck um 11,5 % über ihren Ruhewerten. Die Steigerung der Pulsfrequenz betrug etwa 39 % über den Ausgangswert.

Etwa 90 Sekunden nach der Injektion des Pancuroniumbromid wurde durch Abfallen der alveolären Ventilation auf 45,62 % des Ruhewertes und durch das Absinken der Vitalkapazität unter die 1 000 ml Grenze eine Beatmung notwendig.

Die Beatmung mußte 13,3 Minuten lang durchgeführt werden, wovon etwa 8 Minuten auf eine kontrollierte und 5 Minuten auf eine assistierte Beatmung entfielen.

2 Minuten nach der Injektion war durch zunehmende Lähmung der Nackenmuskulatur die Fähigkeit, den Kopf von der Unterlage zu erheben, schon auf 7,5 % des maximalen Ausgangswertes abgesunken.

Die grobe Kraft des Faustschlusses lag jedoch zu diesem Zeitpunkt erst 30 % unter dem Ruhewert.

Während eine Abschwächung der Finger-Einzelbewegungen 2 Minuten nach der Injektion noch nicht zu beobachten war, war die ein feineres Muskelspiel verlangende Koordinationsbewegung der Finger schon auf 50 % des Ruhewertes abgesunken.

3 Minuten nach der Injektion gelang es dann keinem Probanden mehr, den Kopf von der Unterlage zu erheben.

4 Minuten nach der Injektion war die Fähigkeit, die Augen zu öffnen, unter 50 % des Ausgangswertes abgefallen. Zu diesem Zeitpunkt konnte auch eine um 80 % unter dem Ausgangswert liegende grobe Kraft des Faustschlusses registriert werden.

5,5 Minuten nach der Injektion konnte kein Händedruck mehr festgestellt werden. Dieser Zeitpunkt kennzeichnete das Ende der Anflutungszeit und den Beginn der vollen Wirkung des Pancuroniumbromid.

Als 5 Minuten nach der Injektion Blutdruck und Puls gemessen wurden, lag der systolische und der diastolische Blutdruck mit 18,7 % bzw. 14,86 % im selben Bereich über dem Ruhewert wie eine Minute nach der Injektion.

Der Puls war jedoch noch um etwa 10 % gestiegen und lag jetzt 48,3 % über dem Ausgangswert.

Der dabei gemessene Wert von 118 Pulsschlägen pro Minute läßt sich ebenso wie die nur leicht erhöhten Blutdruckwerte zwanglos aus der psychischen Erregung der bei vollem Bewußtsein relaxierten Versuchspersonen erklären.

Aus diesem Grunde dürfte die Steigerung der Kreislaufgrößen nicht im Widerspruch stehen zu den von Sellik und Dick veröffentlichten Ergebnissen (13, 19), die Blutdruck und Puls unter Narkosebedingungen ermittelt hatten.

7 Minuten nach der Injektion wurde der Tiefpunkt für die Finger-Koordinationsbewegungen und 8 Minuten nach der Injektion die tiefsten Werte für die Finger-Einzelbewegungen und das Öffnen der Augenlider erreicht.

10 Minuten nach der Injektion lag der systolische Blutdruck noch um 11,8 %, der diastolische Blutdruck um 18,9 % und der Puls um 40,18 % über ihren Ruhewerten.

Diese Werte konnten auch 20 Minuten nach der Injektion in fast unverändertem Ausmaß beobachtet werden.

Erst 25 Minuten nach der Injektion waren die Ausgangswerte wieder erreicht.

13,3 Minuten nach der Injektion konnte nach Überschreitung der 1 000 ml Grenze durch die Vitalkapazität die Beatmung beendet werden.

20 Minuten nach der Injektion des Pancuroniumbromid lag die alveoläre Ventilation durchschnittlich 33,62 % über dem Ausgangswert, was einer erheblichen Hyperventilation entspricht. Dieser Anstieg der alveolären Ventilation konnte von den Versuchspersonen nur durch eine Atemfrequenzsteigerung auf etwa 20 Atemzüge pro Minute erreicht werden, da ihr Atemvolumen zu diesem Zeitpunkt noch leicht unter dem Ausgangswert lag.

Bei der Bestimmung der in- und expiratorischen Atemstromgeschwindigkeit fällt zu diesem Zeitpunkt ein starker Anstieg gegenüber den Ruhewerten auf. Dies kann nach Comroe auf eine, bei gesteigerter Atemfrequenz bestehende, erhöhte Totraumventilation zurückgeführt werden.

So liegt die inspiratorische Atemstromgeschwindigkeit 16 % und die expiratorische Atemstromgeschwindigkeit sogar 58,3 % über dem Ruhewert.

Zur gleichen Zeit hatte die Vitalkapazität wieder 75 % des Ausgangswertes erreicht.

Bei der Prüfung der relaxierten Muskulatur konnten wir feststellen, daß 20 Minuten nach der Injektion die Fähigkeit, die Augen zu öffnen, nur noch 15 % unter dem Ausgangswert lag, der Kopf mit 26,38 % des Ruhewertes aber erst schwach von der Unterlage erhoben werden konnte.

Während der Grad der Finger-Einzelbewegungen bereits wieder auf 80,55 % des Ausgangswertes angestiegen war, lag die Finger-Koordinationsbewegung noch 43,12 % unter dem Ruhewert.

25 Minuten nach der Injektion hatte die grobe Kraft des Faustschlusses mit 52,4 % erstmals wieder mehr als die Hälfte des Ausgangswertes erreicht.

30 Minuten nach der Injektion des Pancuroniumbromid lag die alveoläre Ventilation noch 24,25 % über dem Ruhewert, während die Vitalkapazität wieder zu ihrem Ausgangswert zurückgekehrt war.

Die arterielle O_2 -Spannung hatte zu diesem Zeitpunkt ihren Ruhewert schon in etwa wieder erreicht, die arterielle CO_2 -Spannung dagegen lag noch um nahezu 19 % unter dem Ausgangswert, was durch die leichte Hyperventilation bedingt wurde.

Die Versuchspersonen konnten 30 Minuten nach der Injektion den Kopf wieder zu 83,4 % gegenüber dem Ausgangswert erheben und die Augen schon seit 1,5 Minuten wieder vollständig öffnen.

32 Minuten nach der Injektion konnten dann alle Versuchspersonen den Kopf wieder vollständig von der Unterlage erheben.

Als 35 Minuten nach der Injektion die Ventilationsgrößen bestimmt wurden, konnten keine Abweichungen von den Ausgangswerten mehr registriert werden.

Bei der Prüfung der Muskulatur wurde festgestellt, daß nur noch die Finger-Koordinationsbewegungen und im besonderen die Kraft des Händedruckes eingeschränkt waren.

37 Minuten nach der Injektion konnten jedoch die Finger wieder ohne Schwierigkeiten koordiniert bewegt werden. Die grobe Kraft des Faustschlusses aber kehrte als letzte der geprüften Größen erst 55 Minuten nach der Injektion des Pancuroniumbromid zu ihrem Ausgangswert zurück.

V. Schlußfolgerungen

Auf Grund der Versuchsergebnisse und der in der Diskussion gewonnenen Erkenntnisse können die vor Versuchsbeginn gestellten Fragen wie folgt beantwortet werden:

1. Eine Beatmung wird bereits 95 Sekunden nach der Injektion des Pancuroniumbromid durch Absinken der Vitalkapazität auf weniger als 1 000 ml und durch eine starke Hypoventilation notwendig, wie das Absinken der alveolären Ventilation auf etwa 45 % des Ausgangswertes zeigt.
2. Die Veränderung der Ventilationsgrößen zeigt sich in der ersten Minute nach der Injektion zunächst in Form einer mittelgradigen Hyperventilation, was durch den Anstieg der alveolären Ventilation, der in- und expiratorischen Atemstromgeschwindigkeit und durch einen Anstieg der O_2 -Spannung bzw. durch das Absinken der CO_2 -Spannung deutlich wird.

15 Minuten nach der Injektion kommt es nach einer Beatmungszeit von 13,3 Minuten zu einem Wiederanstieg der Vitalkapazität über den 1 000 ml Grenzwert. Die Beatmung kann daraufhin beendet werden, da nun wieder eine effektive Spontanatmung vorliegt.

20 Minuten nach der Injektion des Pancuroniumbromid besteht eine starke Hyperventilation, wie der Anstieg der alveolären Ventilation deutlich zeigt. Diese Hyperventilation kann 30 Minuten nach der Injektion nur leicht abgeschwächt beobachtet werden.

35 Minuten nach der Injektion sind die Ventilationsgrößen dann wieder zu ihren Ausgangswerten zurückgekehrt.

3. Eine vollständige Muskelrelaxierung tritt 5,5 Minuten nach der Injektion oder 4 Minuten nach Beginn der Beatmung auf, da erst nach diesem Zeitpunkt kein Händedruck mehr registriert werden kann.
4. Die relaxierende Wirkung des Pancuroniumbromid hält am längsten auf die Handmuskulatur an; erst 55 Minuten nach der Injektion ist die Greifkraft wieder zu ihrem maximalen Ausgangswert zurückgekehrt.
Bereits 28,5 Minuten nach der Injektion konnten jedoch die Augenlider wieder ohne Schwierigkeiten gehoben werden.
5. Eine leichte Blutdruck- und Pulssteigerung kann bis 20 Minuten nach der Injektion beobachtet werden. Diese nur leichten Veränderungen lassen sich durch die psychischen Erregungen der Versuchspersonen erklären.

Auf Grund dieser Versuchsergebnisse kamen wir zu dem Schluß, daß Pancuroniumbromid im Gegensatz zu vielen Vertretern der Curare- und Succinylcholingruppe weitgehend frei ist von unerwünschten Nebenwirkungen. So konnte in unseren Versuchen das Fehlen von Nebenwirkungen auf das kardio-vaskuläre System bestätigt werden.

Die Lungenfunktionsprüfungen, die wir während der Versuche durchgeführt hatten, zeigten deutlich, daß Pancuroniumbromid keine bronchokonstriktorischen oder bronchospastischen Nebenwirkungen auf den Respirationstrakt besitzt.

Zusammenfassend kann Pancuroniumbromid deshalb als stark wirksames, gut steuerbares und weitgehend nebenwirkungsfreies Muskelrelaxans bezeichnet werden, das sich besonders bei Risikopatienten und bei Eingriffen über 20 Minuten Dauer empfiehlt.

VI. Zusammenfassung

Nach Darstellung der heute gebräuchlichen Einteilung der Muskelrelaxantien, deren Geschichte und Wirkungsweise wurde über Chemie und Pharmakologie sowie über die bisherigen Versuche und Erfahrungen mit dem steroidartigen Muskelrelaxans Pancuroniumbromid berichtet.

Im Hinblick auf die relativ lange Anflutungszeit, die in klinischen Versuchen unter Narkosebedingungen ermittelt worden war, testeten wir dieses Relaxans an 10 freiwilligen, kreislauf-, atmungs- und stoffwechselgesunden jungen Männern auf seine Atem-, Muskel- und Kreislaufwirkungen.

Dazu wurden die Versuchspersonen in wachem Zustand relaxiert, um Überlagerungseffekte durch Narkotika ausschließen zu können.

Die Versuche ergaben, daß bei einer einmaligen Gabe von 0,05 mg Pancuroniumbromid pro Kilogramm Körpergewicht die Vitalkapazität bereits nach 95 Sekunden unter einen Wert von 1 000 ml absinkt und die alveoläre Ventilation weniger als 50 % des Ausgangswertes beträgt.

Das Erreichen bzw. Unterschreiten dieser Werte diente als Kriterium für den Beatmungsbeginn.

Die grobe Kraft betrug zu diesem Zeitpunkt noch 70 % des maximalen Ausgangswertes. Erst 5,5 Minuten nach der Injektion konnte kein Händedruck mehr festgestellt werden.

Diese Zeitspanne bis zum Verlust der groben Kraft des Faustschlusses wurde als Anflutungszeit des Pancuroniumbromid definiert.

Etwa 15 Minuten nach der Injektion konnte nach einer Beatmungszeit von 13,3 Minuten die Beatmung eingestellt werden, da die Vitalkapazität den 1 000 ml Grenzwert wieder überschritten hatte.

30 Minuten nach der Injektion des Pancuroniumbromid war keine Veränderung der Vitalkapazität und 5 Minuten später auch keine Beeinträchtigung der alveolären Ventilation durch die Muskelrelaxierung mehr festzustellen.

Die grobe Kraft des Faustschlusses erreichte als letzte der geprüften Größen erst 55 Minuten nach der Injektion wieder ihren Ausgangswert. Durch diese Zeitspanne wurde die Wirkungsdauer des Pancuroniumbromid festgelegt.

VII. Literaturverzeichnis

1. Alaudin, M. B., J. J. Lewis, M. Martin-Smith,
M. I. Sargue: Non depolarising neuromuscular blockade
by 3a-16a,5a-androstandes.
J. Pharm. Pharmacol 17, 55 (1965).
2. Baird, W. L. M., A. M. Reid:
The neuromuscular blocking properties
of a new steroid compound, pancuronium
bromide.
Brit. J. Anaesth. 39, 775-780 (1967).
3. Baird, W. L. M.:
Some clinical experiences with a new
neuromuscular blocking drug-pancuronium
bromide (Pavulon Na 97)
Irish J. Med. Sci. 7. ser., 1, 559-563
(1968).
4. Bartels, H., E. Bücherl, C. W. Hertz, G. Rodewald,
M. Schwab: Lungenfunktionsprüfungen, Methoden und
Beispiele klinischer Anwendung.
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959.
5. Bonta, J. L., W. R. Buckett, J. J. Lewis, B.B. Vargaftig:
2B,16B-dipiperidino-5a-androstane-3a,
17B diol diacetate dimethobromide.
Excerpta Med., Amsterdam Ser. Nr. III
(2. International congress on hormonal
steroids, Milan, 23.-28. May 1966).
6. Bonta, J. L., E. M. Goorissen, F. H. Derkx:
Pharmacological interaction between pan-
curonium bromide and anaesthetics.
Europ. J. Pharmacol. 4, 83-90 (1968).

7. Bonta, J. L., W. R. Buckett:
Pharmacological comparison between pancuronium bromide and d-tubocurarine.
Acta physiol. pharmacol. neerl. 15,
392-393 (1969).
8. Buckett, W. R., C. L. Hewett, D. S. Savage:
Potent steroidal neuromuscular blocking agent.
Chim. therap. 2, 183 (1967).
9. Buckett, W. R., Ch. E. B. Marjoribanks, F. A. Marwick,
W. B. Morton: The pharmacology of pancuronium
bromide (Org. Na. 97), a new potent
steroidal neuromuscular blocking agent.
Br. J. Chemother. 32, 671-682 (1968).
10. Cavalli-Sforza, L. und R. J. Lorenz:
Biometrie. Grundzüge biologischer
Statistik.
2. Aufl. Stuttgart 1969.
11. Comroe, J. H., R. E. Forster, A. B. Dubois, W. A.
Briscoe, E. Carlsen:
Die Lunge. 2. Aufl., Stuttgart 1968
12. Crul, F. J.: Studies on new steroids relaxants.
Excerpta med. Amsterdam 168, 135 (1968).
13. Dick, W. R., R. Droh:
Klinische Erfahrungen mit einem neuen
steroidartigen Muskelrelaxans.
Anaesthesist 19, 173-176 (1970).
14. Droh, R., E. Schoewe, W. R. Dick und J. Horst:
Überblick über die Herz-Kreislauf-
Reaktion der gebräuchlichen Muskel-
relaxantien.
Anaesthesist 19, 5 (1970), 168-172.

15. Fleisch, A.: Der Pneumotachograph - ein Apparat zur Geschwindigkeitsregistrierung der Atemluft.
Pflügers Arch. Physiol. 209, 713 (1925).
16. Frey, R., u. a. (Hrsg.):
Lehrbuch der Anästhesiologie
2. Aufl., Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955
17. Frey, R., F. Fischer:
Curare in Biologie und Medizin.
Bulletin der Schweizerischen Akademie der medizin. Wissenschaften. 22, 399-414 (1966).
18. Hauschild, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie.
3. Aufl., Leipzig 1961
19. Koller, S.: Statistische Auswertungsmethoden.
In: Biochem. Taschenbuch, Bd. 2, hrsg. von Rauen, H. M., 2. Aufl., Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964.
20. Sellik, B. A.: The pressor response of lightly anaesthetised patients paralysed by d-tubocurarine, alcuronium or pancuronium.
Vortrag: Symposium international sur l'anaesthesie vigile et subvigile. 17.-20. April, Ostende, 1969).
21. Sellik, B. A.: Pancuroniumbromide: clinical experience of a new muscle relaxant.
Exc. med. Int. Congr. 168, 125 (1968).

22. Sellik, B.A.: Pancuronium bromide.
Med. Annu. 86, 106-108 (1968).
23. Thews, G.: Grundlagen und Möglichkeiten der
Lungenfunktionsdiagnostik.
Ärzt. Fortbild. 10, 504-512 (1967).
24. Rossier, P. H., A. Bühlmann, K. Wiesinger:
Physiologie und Pathophysiologie der
Atmung.
2. Aufl., Berlin-Göttingen-Heidel-
berg 1958.
25. Wassner, U. J.:
Die untere Leistungsgrenze der Lunge.
Tuberculose und Grenzgebiete in Einzel-
darstellungen. 12, 7, 11, 12 (1961).

VIII. Verzeichnis der Abbildungen und Tabelle

- Abb. 1 : Pancuroniumbromid in elektro-chemisch neutraler Form.
- Abb. 2 : Veränderungen der in- und expiratorischen Atemstromgeschwindigkeit sowie des Atemvolumens unter Relaxierung mit Pancuroniumbromid.
- Abb. 3 : Veränderungen der Vitalkapazität und der alveolären Ventilation nach Relaxierung mit Pancuroniumbromid.
- Abb. 4 : Beeinflussung der Lidmuskulatur, der groben Kraft des Faustschlusses sowie der Finger-Einzel- und Koordinationsbewegung nach Relaxierung mit Pancuroniumbromid.
- Tab. 1 : Alter, Größe und Gewicht der Versuchspersonen.

Lebenslauf

Am 26. April 1945 wurde ich, Harald Herber, als einziger Sohn der Eheleute Hans und Inge Herber in Hörstein, Kreis Alzenau, geboren.

1948 zogen wir nach Mainz, wo ich nach dem Besuch der Grundschule im Frühjahr 1956 in das humanistische Rhabanus-Maurus Gymnasium eintrat. Im März 1965 legte ich dort meine Reifeprüfung ab und begann im Sommersemester 1965 an der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz mit dem Medizinstudium.

Im Herbst 1967 bestand ich hier das Physikum und im Dezember 1970 das medizinische Staatsexamen.

Seit 1966 bin ich mit meiner Frau Ursula, geborene Wegener, verheiratet und habe jetzt zwei Kinder.

Meine Medizinalassistentenzeit begann ich am 1. April 1971 auf der chirurgischen Abteilung des Marienkrankenhauses in Cochem und bin seit einem halben Jahr auf der inneren Abteilung dieses Hauses angestellt.

Danksagung

Für die freundliche Überlassung des Themas und die wertvollen Anregungen bei der Durchführung der Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. M. Halmágyi ganz besonders danken.

Für die Unterstützung beim experimentellen Teil der Arbeit danke ich sehr Frau Dr. G. Heymer, Herrn Dr. W. Dick, Herrn Dr. W. Droh, Frau Dr. M. Hadjidimos und Herrn Dr. P. Oettel.

Herrn Dr. Schickedanz danke ich für die Beratung in Fragen der Statistik.

Einleitung

Die vorliegende Arbeit ist ein Versuch, die Geschichte der deutschen Literatur von der Mitte des 18. bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts darzustellen. Sie ist in drei Teile gegliedert: I. Die deutsche Literatur von 1750 bis 1800, II. Die deutsche Literatur von 1800 bis 1850, III. Die deutsche Literatur von 1850 bis 1900. Der erste Teil behandelt die Aufklärung, die Sturm und Drang, die Romantik und die Restauration. Der zweite Teil behandelt die Romantik, die Biedermeierzeit und die Vormärzzeit. Der dritte Teil behandelt die Romantik, die Biedermeierzeit und die Vormärzzeit.

